

Aus dem Robert-Koch-Institut, Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
(Direktor: Professor Dr. H. Raettig)

VERTRÄGLICHKEIT UND SEROLOGISCHE WIRKUNG
DER ORALEN TYPHUS-SCHUTZIMPfung
IM SÄUGLINGSalTER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Walter Galanski

aus Steinau/Oder

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0020

Aus dem Robert-Koch-Institut, Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
(Direktor: Prof.Dr. H. RAETIG)

Verträglichkeit und serologische Wirkung
der oralen Typhus-Schutzimpfung im Säuglingsalter

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michael Walter Galanski
aus Steinau/Oder

1969

Dekan: Prof. Dr.med. H.H. NAUMANN

Referent: Prof. Dr.med. H. RAETTIG

Korreferent: Prof. Dr.med. A. Loeschke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 2.Juli 1969

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

EINLEITUNG

Das neugeborene Kind tritt bei der Geburt in eine Umgebung ein, die reich an Mikroorganismen und anderen antigen wirkenden Substanzen ist. Die transplazentar übertragenen mütterlichen Antikörper vermögen es dagegen nur in der ersten Zeit seines postnatalen Lebens zu schützen, da sie während des ersten Trimenons vollständig abgebaut werden.

Wenn auch der Säugling, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, schon ein bis zwei Monate nach der Geburt in der Lage ist, Immunglobuline zu bilden, so erreicht er doch erst gegen Ende des ersten Lebensjahres annähernd den normalen Immunglobulingehalt des Erwachsenenserums. Es besteht zumindest während der ersten Lebensmonate eine deutliche Hypogammaglobulinämie, die sich klinisch durch eine erhöhte Infektneigung manifestiert. Da dieser Tatsache viel Bedeutung beizumessen ist, wurden bisher diesbezüglich schon viele Nachforschungen angestellt.

Versuche von OSBORN, DANCIS und KUNZ (45) haben gezeigt, daß der Antigenreiz der Umwelt schon bei Frühgeborenen in der Hinsicht erfolgreich ist, daß sie, sobald sie den errechneten Geburtstermin erreicht haben, bessere Antikörperbildner sind als Reifgeborene kurze Zeit post partum. DIETEL und LOHMANN beobachteten bei Frühgeborenen ebenfalls eine raschere Bluteiweißbildung durch das extrauterine Leben (8). In gleicher Weise sind die Mitteilungen zu verstehen, wonach Säuglinge, die an bakteriellen Infektionen leiden, im ersten Trimenon höhere Gammaglobulinwerte aufweisen als gesunde (2).

"Entscheidend für die immunologische Reifung ist also das chronologische Alter vom Verlassen des Uterus an und die Exposition gegenüber Antigenreizen der Außenwelt"(HITZIG 28,42).

Aufgrund dieser Ergebnisse müßte man sich überlegen, ob es nicht sinnvoll wäre, das Immunsystem frühzeitig zu stimulieren und schon in der Neugeborenenperiode Schutzimpfungen

gegen Infektionskrankheiten durchzuführen. Dadurch könnte die Phase der physiologisch gesteigerten Infektionsbereitschaft eingeschränkt werden. Bislang werden unter diesem Gesichtspunkt seitens der Pädiatrie noch zu wenig Impfungen vorgeschlagen. Kaum berücksichtigt wurde dabei die orale Typhusimmunisierung. Inwieweit daran die früheren Mißerfolge oder die guten Therapiemöglichkeiten Schuld sind, soll dahingestellt bleiben. Zudem sind zwar bakterielle Darminfektionen beim Kleinkind häufig, aber nur ausnahmsweise auf eine Typhusinfektion zurückzuführen.

Im Rahmen dieser Überlegungen hatte ich mir die Aufgabe gestellt, den Erfolg der oralen Typhusschutzimpfung beim Neugeborenen und Kleinkind an Hand des serologischen O-Antikörpernachweises zu prüfen. Zu dieser Frage liegen bisher keine Arbeiten oder Ergebnisse in der Literatur vor.

MATERIAL UND METHODEN

I. VERSUCHSPERSONEN

Für die Versuche zur oralen Typhusschutzimpfung wurden drei Gruppen von Versuchspersonen zusammengestellt: Gruppe A, B und C. Jede Gruppe ist gekennzeichnet durch das Alter der Personen, die sie bilden.

Gruppe A enthält 19 Neugeborene und Säuglinge während des ersten Trimenons. Von diesen 19 Kindern waren 12 Frühgeborene (davon 7 männlich und 5 weiblich) und 7 Reifgeborene (davon drei männlich und vier weiblich). Die Frühgeborenen wurden erst immunisiert, sobald sie das Gewicht von etwa 2000 g erreicht hatten. Sie waren deshalb zum Zeitpunkt der Impfung bereits etwas älter, nämlich zwischen 10 und 73 Tagen; ihr Durchschnittsalter lag bei 37 Tagen. Die Reifgeborenen waren bei Versuchsbeginn 7 bis 18 Tage, durchschnittlich 11 Tage alt.

Da sich die Untersuchungen über einen längeren Zeitraum erstreckten und die Kinder zur Beobachtung verfügbar sein mußten, wurden die Arbeiten an der Universitätskinderklinik Berlin durchgeführt. Naturgemäß waren die Kinder deshalb mit Ausnahme der Frühgeborenen krank. Bei ihrer Auswahl wurde aber darauf geachtet, daß ihre Erkrankungen nach den derzeitigen Kenntnissen das Immunsystem nicht betrafen oder beeinträchtigten. Die Therapie durfte keine immundepressive Wirkung haben. Die Diagnose ist für jeden Fall einzeln in Tabelle I angegeben. Die Frühgeborenen sind in der Tabelle nicht aufgeführt, da sie keine eigentliche Erkrankung hatten, sondern wegen ihres Untergewichts in der Klinik blieben. Sie wurden entlassen, sobald sie das Gewicht von etwa 3000 g erreicht hatten.

Gruppe B besteht aus 15 älteren Säuglingen jenseits des ersten Trimenons. Die 9 männlichen und 6 weiblichen Kinder waren zwischen $4 \frac{3}{4}$ und 14 Monaten alt, im Durchschnitt

6 3/4 Monate. Das mittlere Gewicht betrug 6000 bis 7000 g. Diese Kinder waren ausnahmslos krank, zum Teil sehr schwer. Sie wurden nach den schon erwähnten Gesichtspunkten ausgewählt. Die Diagnose ist wiederum für jedes Kind gesondert in Tabelle I angegeben.

Tabelle I

Name des Neugeborenen	Alter bei Versuchsbeginn	Diagnose
Sch. U.	8 Tage	Kephalhämatom
Ost. A.	8 "	Stridor congenitus
Sch. W.	8 "	Analatresie, Fistel zur Vagina Verdacht auf Herzvitium
Kle. K.	5 "	fragl. Paratyphusinfektion
Nav. G.	7 "	lymphangiektatische Ödeme
Krü. C.	13 "	Adiponekrosis subkut.neonat.
Fri. C.	17 "	Mißbildung
Name des Säuglings		
Rei. L.	7,5 Monate	spast. Bronchitis, Hydrozele
Nis. C.	10 "	BNS-Krämpfe, spastische Tetraplegie
Exn. A.	6,5 "	Myelomeningozele, Klumpfuß
Lis. K.	7,5 "	Mißbildung der ableitenden Harnwege, Zystopyelonephritis
Kut. H.	7,5 "	komplexe Herzmißbildung
Sch. J.	5,5 "	Osteomyelitis
Käg. O.	9 "	Hydrozephalus, Hämangiome
Kna. R.	7 "	Gaumensegelparese
Leh. M.	7 "	Hydrozephalus mit hochgra- digem Hirnschwund, Optikusatrophie
Sch. K.	8 "	Dystrophie
Bas. A.	8,5 "	Ernährungsschwierigkeiten bei Hirnschaden
Sie. A.	6,5 "	spastische Tetraplegie
Wol. A.	4,75 "	doppelter Aortenbogen
Her. H.	14 "	chronische Obstipation
Kra. B.	6 "	BNS-Krämpfe

Gruppe C setzt sich aus 19 gesunden Erwachsenen im Alter von 22 bis 25 Jahren zusammen. Von ihnen sind 14 männlich und 5 weiblich. Vier weisen in der Anamnese eine oder mehrere Typhusschutzimpfungen auf. Genaue Angaben hierzu enthält Tabelle IV. Diese Gruppe von jugendlichen Erwachsenen wurde mit in die Versuchsreihe einbezogen, um bei gleichem Impfstoff und unter gleichen Bedingungen einen Vergleich zu den Säuglingen zu haben. Sie stellt gewissermaßen einen Bezugspunkt oder Maßstab dar. Dadurch können falsche Schlussfolgerungen vermieden werden.

II. IMPFSTOFFE

Zur Impfung wurden folgende Handelsimpfstoffe der Behringwerke AG, Marburg, verwendet.

1. Typhoral Dragées zur oralen Immunisierung gegen Typhus und Paratyphus A und B. Typhoral enthält zu je einem Drittel aufgeschlossenes Bakterienmaterial aus insgesamt 100 Milliarden Keimen von Salmonella typhi, S.paratyphi A und S.paratyphi B pro Dragée (3).

2. TAB-Impfstoff Behringwerke zur parenteralen Immunisierung. Der Impfstoff enthält 500 Millionen abgetötete S.typhi Keime und jeweils 125 Millionen abgetötete S.paratyphi A beziehungsweise S.paratyphi B Keime in 1 ml, die an Aluminiumhydroxyd als Adjuvans adsorbiert sind (3).

Für beide Impfstoffe werden dieselben Stämme benutzt. Ihre Typhusquote wird aufgrund des Vi-Antigens mit Aceton inaktiviert, während die Paratyphusanteile durch Wärmeeinwirkung von 60° C für eine Stunde abgetötet werden. Für den oralen Impfstoff werden die inaktivierten Bakterien im Frier-tauverfahren zwecks besserer Resorption aufgeschlossen (4).

III. IMMUNISIERUNG

Da sich der Impfmodus der einzelnen Gruppen zum Teil beträchtlich unterscheidet, sollen sie im folgenden gesondert abgehandelt werden.

Gruppe A: Sämtliche Mitglieder dieser Gruppe wurden ausschließlich oral geimpft. Zu diesem Zweck wurden die Dragées zerrieben und den Kindern entsprechende Mengen ungefähr 30 Minuten vor der Frühmahlzeit mit einem Teelöffel Milch verabreicht.

Die 12 Frühgeborenen erhielten 6 bis 8 Tage lang Einzeldosen von $1/4$ bis $1/2$ Dragée, insgesamt zwischen $1\frac{1}{2}$ und vier Dragées.

Die 7 Neugeborenen nahmen 6 bis 10 Tage lang nacheinander Einzeldosen von ebenfalls $1/4$ bis $1/2$ Dragée. Die Gesamtdosis bewegte sich hier zwischen zwei und 5 Dragées.

Da in dieser Gruppe sowohl Dauer, wie Menge der Applikation variieren, sind die genauen Angaben hierzu für jedes Kind einzeln in Tabelle II enthalten.

Gruppe B mit den älteren Säuglingen und Gruppe C mit den Erwachsenen wurden nochmals in jeweils drei Untergruppen, 1, 2 und 3 aufgeteilt. Je ein Teil wurde oral, kombiniert (oral + parenteral) und parenteral geimpft.

In Gruppe B enthält jede Untergruppe 5 Personen. Die ersten 5 Kinder, die lediglich oral immunisiert wurden, bekamen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen ca. 30 Minuten vor der Frühmahlzeit ein Dragée, zerrieben und in etwas Milch aufgelöst. Teil zwei wurde in gleicher Weise mit 5 mal ein Dragée vorimmunisiert. Eine Woche später schloß sich bei diesen Kindern zusätzlich eine einmalige parenterale Impfung mit 0,5 ml TAB-Vaccine an. Injiziert wurde tief subkutan in den linken Oberarm. Nur parenteral geimpft wurden schließlich die letzten 5 Kinder, Teil drei. Sie erhielten einmalig die Injektion von 0,5 ml TAB-Adsorbat-Impfstoff.

Gruppe C: Die Erwachsenen wurden, wie schon oben erwähnt, gleichfalls in drei Untergruppen geteilt. Der erste Teil mit 9 Personen nahm 5 Tage lang morgens nüchtern je zwei Dragées ein. Danach blieben die Versuchspersonen mindestens noch eine weitere Stunde ohne Nahrung. Teil zwei mit 5 Probanden wurde auf die gleiche Art oral vorbehandelt, bekam aber 7 Tage darauf zusätzlich ein ml des parenteralen Impfstoffes tief subkutan in den linken Oberarm injiziert. Die übrigen 5 Erwachsenen wurden nur mit der Dosis von ein ml sc.geimpft.

IV. SEROLOGISCHE METHODE

Die Blutentnahmen erfolgten einmal vor Beginn der Versuche, um den Präimmunsierungstitler, also den Leerwert festzustellen. Weitere Proben wurden eine, zwei und wenn es möglich war, auch noch drei Wochen nach dem Tage der letzten Impfung abgenommen. Von den Personen, die kombiniert geimpft wurden, wurde zwischenzeitlich einmal Blut unmittelbar vor der subkutanen Impfung, also eine Woche nach der letzten oralen Gabe abgenommen. Bei den Säuglingen und Kleinkindern wurde das Blut mittels einer Kanüle der Stärke 1 aus einer Kopfvene entnommen, bei den Erwachsenen aus einer Vene der Ellenbeuge. In keinem Fall wurde das Blut mit einer Spritze abgezogen. Ich ließ es, um einer etwaigen Hämolyse vorzubeugen, in sterile Zentrifugenröhrchen laufen. Die Blutproben von etwa drei bis 5 ml gerannen bei Zimmertemperatur. Nach Retraktion des Blutkuchens wurde das überstehende Serum abpipettiert und eine Stunde bei $+ 56^{\circ} \text{C}$ inaktiviert. Um unspezifische Antikörper gegen Hammelerythrocyten abzufangen, wurde das inaktivierte Serum mit Hammelerythrocyten abgesättigt und eine weitere Stunde bei einer Temperatur von $+ 37^{\circ} \text{C}$ bebrütet. Danach wurde das Serum bei $- 26^{\circ} \text{C}$ eingefroren und bis zur weiteren Bearbeitung aufbewahrt.

Die Typhus-O-Agglutinine wurden serologisch nach einer modifizierten Methode der indirekten Hämagglutination von BRODHAGE bestimmt (6).

Für alle Arbeiten wurde NaCl-Pufferlösung (pH 7,2 - 7,4) verwendet. Die Bakterienharnstoffextrakte wurden aus vier O- und Vi-antigenhaltigen Stämmen hergestellt (Teststämme: 6979, 6980, 6996, 6998). Als Antixerträger dienten frische Hammelerythrocyten.

Vom Serum wurde eine verdoppelnde Verdünnungsreihe angesetzt und sensibilisierte Hammelerythrocyten zugegeben. Nach zweistündiger Inkubation bei $+ 37^{\circ} \text{C}$ wurde das erstemal abgelesen, nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur das zweitemal. Die Hämagglutination wurde mit bloßem Auge abgelesen.

Als Impferfolg wurde weniger die Titerhöhe als vielmehr der Anstieg um mindestens zwei Stufen gewertet.

Auf die Bestimmung der H-Agglutinine wurde verzichtet, da die Impfstoffe keine oder nur wenige H-Antigene besitzen, was durch die Zentrifugation bei hohen g-Zahlen im Herstellungsprozeß erklärt wird. Die O- und Vi-Antigene liegen im Impfstoff dagegen voll wirksam vor (4).

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der oralen Typhusschutzimpfung bei Säuglingen während der ersten drei Lebensmonate sind in der Tabelle II zusammengefaßt. 8 der 19 Kinder hatten bereits vor der Immunisierung einen meßbaren O-Antikörpertiter bis zu einer Höhe von 1:16 im Serum. Diese Antikörper verschwanden in der Regel im Laufe der weiteren Untersuchungszeit aus dem Blut. Bei einem Kind fiel der Titer nach einer Woche vorübergehend von 1:8 auf 1:4 ab, um dann für die restliche Beobachtungszeit auf 1:16 anzusteigen. Ob das ursächlich der oralen Immunisierung zugeschrieben werden kann ist zweifelhaft. Es zeigte sich weiter, daß 18 Kinder auf die Impfung hin keine meßbaren Antikörpermengen produzierten; während des Versuchszeitraums von meist drei Wochen konnte kein Titeranstieg nachgewiesen werden. Lediglich in einem Fall wurde nach drei Wochen eine Zunahme des Titers um drei Stufen von Null auf 1:8 beobachtet. Der Titer fand sich auch noch eine Woche später in gleicher Höhe.

Aus den Ergebnissen folgt, daß Säuglinge im ersten Trimenon ganz überwiegend nicht fähig sind, auf eine orale Typhusimmunisierung mit nachweisbarer Antikörperbildung zu antworten.

In Abbildung I ist dieses Resultat graphisch dargestellt. Es wurde dazu das Mittel sämtlicher Meßwerte vor der Impfung, sowie eine, zwei und drei Wochen danach gebildet. Die Frühgeborenen standen nur kürzere Zeit im Krankenhaus zur Verfügung, da sie, sobald sie ein bestimmtes Gewicht erreicht hatten, entlassen wurden; für sie liegen insgesamt nur drei Meßwerte vor. Die Früh- und Reifgeborenen sind deshalb getrennt eingetragen. Beide Kurven demonstrieren die Reaktionslosigkeit auf den Reiz der oralen Typhusschutzimpfung. Es besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen Reif- und Frühgeborenen. Eine Abhängigkeit von Alter, Gewicht oder Dosierungsschema war nicht zu prüfen. Zu bemerken ist noch, daß die Mittelwerte keinen Anspruch auf statistische Signifikanz haben können.

Die orale Immunisierung wurde von allen Kindern ohne klinisch faßbare Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens getragen. Fieber, Durchfälle oder allergische Reaktionen traten nicht auf. Dieses Ergebnis ist besonders hervorzuheben, da es erstmalig die völlige Unschädlichkeit dieser Methode im Säuglingsalter dokumentiert.

Tabelle III faßt die Ergebnisse für die Kinder jenseits des ersten Trimenons zusammen. Diese Gruppe wurde teils oral, teils parenteral, teils kombiniert geimpft. Von den 15 Kindern wiesen alle bis auf eins bereits vor Versuchsbeginn einen Antikörpergehalt im Serum auf, und zwar bis zu einer Verdünnung von 1:32. Die 5 Kleinkinder, die mit Typhoral immunisiert worden waren, zeigten in den nachfolgenden drei Wochen einen eindeutigen Abfall ihres Agglutinititers. In einem Fall steigt der Titer zwar vorübergehend von 1:2 im Leerserum auf 1:4 nach einer Woche und 1:8 nach zwei Wochen, ist aber nach drei Wochen auf Null abgesunken, so daß auch dieses Ergebnis nicht sicher positiv bewertet werden darf. Die Resultate der oralen Immunisierung fielen also auch bei den älteren Kindern keineswegs besser aus als bei den Säuglingen.

Der zweite Teil dieser Gruppe wurde einmal subkutan mit TAB-Impfstoff behandelt. Zwei Kinder zeigten daraufhin einen Titeranstieg um zwei Stufen, in einem Fall von 1:16 auf 1:32 und 1:64 nach 7 und 14 Tagen (allerdings fällt der Titer bei der dritten und vierten Blutabnahme wieder auf 1:16 ab), im anderen Fall von 1:8 auf 1:16 nach einer Woche und auf 1:32 nach zwei und drei Wochen. Bei einem anderen Kind wurde ein kurzfristiger Anstieg um drei Stufen, ein dauernder um zwei Stufen gemessen, nämlich von 1:4 auf 1:32, 1:16, 1:16. Die beiden übrigen Kinder wiesen nur Schwankungen um eine Verdünnungsstufe auf.

Die letzten 5 Versuchspersonen dieser Gruppe wurden kombiniert oral und parenteral geimpft. Sie unterscheiden sich im Impferfolg praktisch nicht von denen, die ausschließlich subkutan geimpft worden waren.

Name des Frühgeb.	Dosierung (Dragées)	Drag. ins- ges.	Leer- wert	1.Wert 1Woche post vacc.	2.Wert 2Wochen post vacc.	3.Wert 3Wochen post vacc.	4.Wert 4Wochen post vacc.
Has.R.m.	2x $\frac{1}{4}$ 4x $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	0	0	0		
San.J.m.	2x $\frac{1}{4}$ 4x $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	0	0	0		
Kub.D.m.	2x $\frac{1}{4}$ 4x $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	0	0	0		
Wac.C.w.	2x $\frac{1}{4}$ 4x $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	0	0	0		
Lan.B.w.	6x $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	0	0	0		0 (54.Tag)
Rad.D.w.	6x $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	8	4	0		4 (56.Tag)
Vel.V.w.	4x $\frac{1}{4}$ 2x $\frac{1}{2}$	2	8	0	0		
Vel.W.w.	4x $\frac{1}{4}$ 2x $\frac{1}{2}$	2	8	0	0		
Klu.M.m.	6x $\frac{1}{3}$	2	8	4	16	16	16 (28.Tag)
Thi.T.m.	6x $\frac{1}{3}$	2	2	0	0		0 (27.Tag)
Ber.T.m.	8x $\frac{1}{2}$	4	4	0	0		
Ber.M.m.	8x $\frac{1}{2}$	4	4	0	0		
mittlerer Titer			2,64	1,23	1,23		
Name des Neugeb.							
Sch.U.w.	4x $\frac{1}{4}$ 2x $\frac{1}{2}$	2	0	4	0	0	0 (28.Tag)
Ost.A.m.	6x $\frac{1}{2}$	3	0	0	0	0	0 (28.Tag)
Sch.W.w.	6x $\frac{1}{2}$	3	0	0	0	0	0 (28.Tag)
Kle.K.w.	6x $\frac{1}{2}$	3	0	0	0		
Nav.G.m.	10x $\frac{1}{2}$	5	16	16	8	8	
Krü.C.m.	10x $\frac{1}{2}$	5	0	0	0	0	0 (18.Tag)
Fri.C.w.	10x $\frac{1}{2}$	5	0	4	4	8	
mittlerer Titer			1,41	2	1,52	1,74	

Tab.II: O-Antikörperbildung von 12 Frühgeborenen und 7 Reifgeborenen nach oraler Immunisierung mit Typhoral.

Name	Immunisierung		Leerwert	1.Wert 1Woche post vacc.	2.Wert 2Wochen post vacc.	3.Wert 3Wochen post vacc.	4.Wert 4Wochen post vacc.
	Typhoral Dragées	TAB Vacc. (ml)					
Rei.L.m.	5 x 1		2	4	8	0	
Nis.C.w.	5 x 1		16	8	16	4	
Exn.A.w.	5 x 4		16	0	0	0	0
Lis.K.m.	5 x 1		32	0	2	0	0
Kut.H.m.	5 x 1		2	0	0	0	
mittlerer Titer			8	2	3,03	1,32	
Sch.J.m.		0,5	16	32	64	16	16
Käg.O.m.		0,5	8	16	32	32	
Kna.R.m.		0,5	4	8	8		
Leh.M.m.		0,5	8	16	8	4	
Sch.K.w.		0,5	4	32	16	16	
mittlerer Titer			6,96	18,38	18,38	13,93	
Bas.A.w.	5 x 1	0,5	4	4	8	16	16
Sie.A.w.	5 x 1	0,5	2	4	4	8	
Wol.A.m.	5 x 1	0,5	0	8	8	16	8
Her.H.m.	5 x 1	0,5	16	8	4	8	
Kra.B.w.	5 x 1	0,5	4	8	8	8	
mittlerer Titer			3,48	6,06	6,06	10,56	

Tab.III: Immunisierung von 4 $\frac{3}{4}$ bis 14 Monate alten Kindern gegen Typhus. O-Antikörperbildung nach oraler, parenteraler und kombinierter Impfung.

In zwei Fällen stieg der Titer um zwei Stufen: von 1:4 auf 1:16, beziehungsweise von 1:2 auf 1:8 jeweils drei Wochen nach der letzten Impfung mit Dragées oder 14 Tage nach der Injektionsimpfung. Bei einem Kind erfolgte ein Titeranstieg von Null auf 1:16 nach drei Wochen, also um vier Stufen. Die letzten beiden Kinder zeigten nur eine dauernde Veränderung um eine Verdünnungsstufe in beiden Richtungen. Abbildung II stellt diese Ergebnisse graphisch dar.

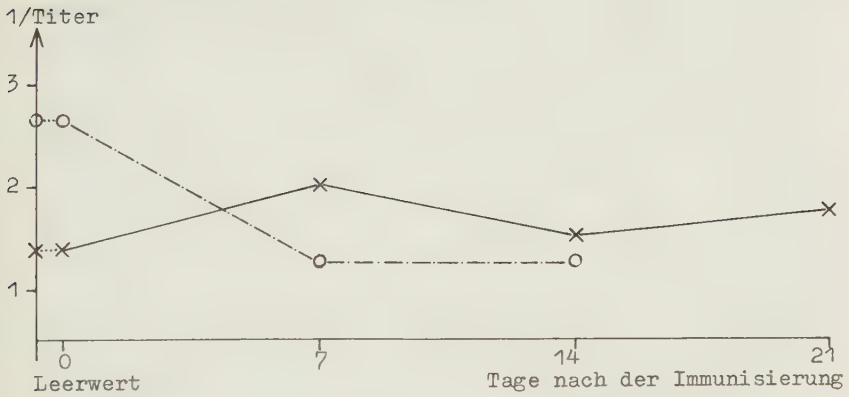


Abb.I : Orale Immunisierung mit Typhoral von
12 Frühgeborenen O und
7 Reifgeborenen X

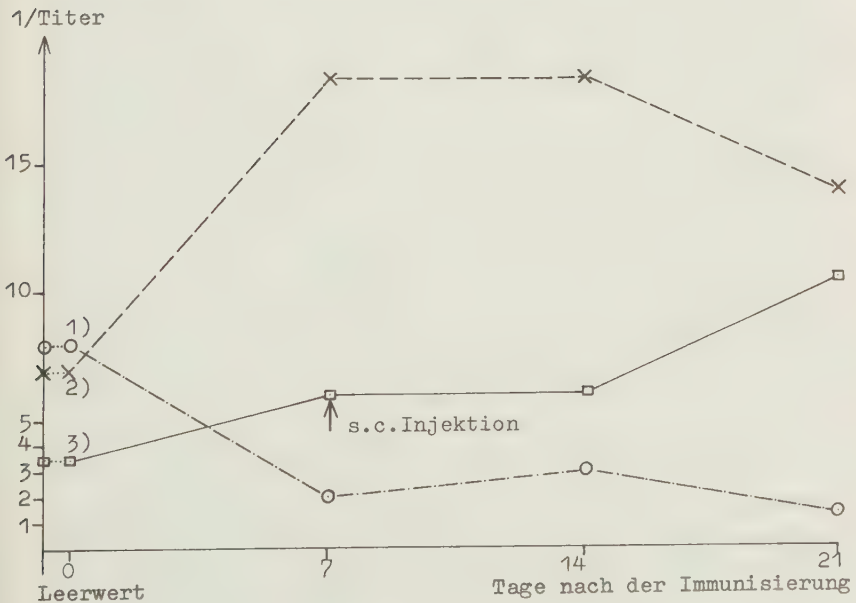


Abb.II: Immunisierung von 4 3/4 bis 14 Mon. alten Kindern
1) oral O 2) parenteral X und
3) kombiniert □

Für jede Untergruppe wurde aus den entsprechenden Meßwerten das Mittel gebildet und in die Koordinaten eingetragen. Die Mittelwerte sollen die Ergebnisse lediglich veranschaulichen; aufgrund der geringen Anzahl an Versuchspersonen haben sie jedoch keine statistische Aussagekraft.

Aus Kurve 1) wird deutlich, daß die orale Immunisierung allein auch in diesem Alter keine Antikörperbildung gegen Salmonella-O-Antigen stimuliert. Bereits vorhandene Agglutinine verschwinden aus dem Blut: die Kurve fällt ab. Die parenterale Impfung dagegen wird mit einem Titeranstieg geringen Ausmaßes beantwortet (Kurve 2)). Es fällt auf, daß dieser nach 14 Tagen wieder rückläufig ist. Die kombinierte Immunisierung schließlich (Kurve 3)) induziert wie die subkutane die Antikörperproduktion. Der Titeranstieg erfolgt nicht so schnell, dafür aber langdauernder. Er ist über die gesamte Untersuchungsperiode sichtbar. Eine verstärkende Wirkung der oralen Vorimmunisierung auf die Antikörperantwort im Sinne einer Boosterreaktion, die als Erfolg des Typhoral hätte gewertet werden müssen, ist nicht sichtbar. Aus den vorliegenden Ergebnissen folgt, daß Kleinkinder vom 5. Lebensmonat an fähig sind, auf die parenterale Impfung hin Antikörper gegen Typhus-O-Antigene zu bilden. Die orale Verabreichung wird wie bei den Säuglingen nicht beantwortet, auch nicht über eine subkutane Boosterimpfung.

Über die Impfreaktionen, die ja für dieses Alter von großer Bedeutung sind, läßt sich folgendes sagen.

Die orale Immunisierung zeichnete sich wie bei den jüngeren Kindern durch sehr gute Verträglichkeit aus. Sie wurde in allen Fällen ohne erkennbare Gesundheitsbeeinträchtigung vertragen.

Die Impfreaktionen der subkutan geimpften und der kombiniert geimpften Kinder unterschieden sich nicht voneinander. Sie können allein dem subkutan injizierten TAB-Adsorbat-Impfstoff zugeschrieben werden. Die orale Vorimmunisierung wirkte sich weder im Sinne einer Abschwächung noch im Sinne einer Verstärkung der Symptome aus. Bei der Mehrzahl der Kinder zeigte sich schon am Tage nach der Injektion an der

Impfstelle eine im Durchmesser etwa vier Zentimeter betragende Schwellung mit zentraler Rötung. Die Rötung blaßte meist nach drei Tagen ab. Schwellung und Induration blieben wesentlich länger bestehen, wenn sie auch ständig geringer wurden. Sie waren nach 14 Tagen meist gerade noch kirschgroß. Nach vier Wochen war nur noch ein erbsgroßes Knötchen tastbar, aber nichts mehr zu sehen. Die axillären Lymphknoten waren bei 6 der 10 Kinder für höchstens 10 Tage palpabel. Fieber trat in keinem Fall auf.

Diese Reaktionen waren bei einigen Kindern stärker, bei anderen abgeschwächt. Ein Kind war völlig symptomfrei.

Die Versuchsergebnisse der jungen Erwachsenen sind in der Tabelle IV zusammengefaßt. 18 von ihnen wiesen vor der Immunisierung einen zum Teil beachtlichen Antikörpergehalt im Blut auf; in einem Fall bis zu einer Verdünnung von 1:256. Vier Jugendliche gaben anamnestisch eine Typhusschutzimpfung vor mehr als drei Jahren an.

Im einzelnen ergaben sich folgende Resultate:

Die erste Gruppe von neun Erwachsenen beantwortete die orale Typhusimmunisierung nicht. Die Antikörpertiter stiegen zwar in vielen Fällen an, jedoch höchstens um ein oder zwei Stufen und nur vorübergehend. Diese Schwankungen sind nicht als serologisch positives Ergebnis zu werten. Die Versuchsperson, die bereits 1962 und 1964 mit einer TABT-Vaccine geimpft worden war, zeigte nicht die zu erwartende anamnestiche Reaktion. In einem Fall, bei dem im Leerserum keine Agglutination gefunden wurde, stieg der Titer eine Woche nach der Typhoral-Gabe auf 1:8, um im Verlauf von weiteren 14 Tagen auf 1:2 abzufallen. In Abbildung III sind diese Ergebnisse durch Kurve 1) dargestellt. Der passagere Titeranstieg der zu sehen ist, ist zu gering und zu unbeständig, als daß er der oralen Impfung zugeschrieben werden kann.

Bemerkenswert sind zwei Punkte, die sich aus dem Vergleich mit den oben beschriebenen Resultaten ergeben. Einmal bilden die Erwachsenen nach oraler Immunisierung keineswegs besser Hämagglutinine gegen somatisches Typhusantigen als Säuglinge

und Kleinkinder, zweitens vermag auch die einmalige parenterale Typhusschutzimpfung beim Erwachsenen in dieser Hinsicht keine besseren Ergebnisse zu liefern als die orale Methode.

Name	Immunisierung		Leerwert	1.Wert 1Woche post vacc.	2.Wert 2Wochen post vacc.	3.Wert 3Wochen post vacc.	4.Wert 4Wochen post vacc.
	Typhoral Dragées	TAB Vacc. (ml)					
Sch.M.w.	5 x 2		8	16	16	16	
Ven.S.w.	5 x 2		4	4	8	2	
Hin.K.m.	5 x 2		16	64	16	16	
Sör.P.m.	5 x 2		4	16	8	2	
Flü.W.m.	5 x 2		0	8	4	2	
Fra.E.m. ¹	5 x 2		32	16	32		
Gri.L.m.	5 x 2		16	8	64		
Ber.R.m.	5 x 2		4	2	16		
Pab.M.m.	5 x 2		32	8	64		
mittlerer Titer			8	9,85	17,1		
Gal.M.m.		1	8	2	8	8	
Sch.H.w.		1	32	16	16	8	
Sav.A.m. ²		1	256	128	64	128	
Sas.K.m.		1	32	16	16	32	
Foi.M.m.		1	16	4	4	32	
mittlerer Titer			32	12,13	13,93	23,15	
Eic.F.m. ³	5 x 2	1	64	32	16	128	32
Pau.G.m.	5 x 2	1	8	16	8	16	32
Mie.R.m.	5 x 2	1	16	8	8	16	16
Abr.H.w. ⁴	5 x 2	1	8	2	128	256	512
Fel.M.w.	5 x 2	1	8	8	32	64	64
mittlerer Titer			13,93	9,19	21,1	55,7	55,7

Tabelle IV: Immunisierung von 22 bis 25 Jahre alten Erwachsenen gegen Typhus. O-Antikörperbildung nach oraler, parenteraler und kombinierter Impfung.

¹ Typhusschutzimpfung 1962 und 1964

² fragliche Typhusschutzimpfung

³ Typhusschutzimpfung vor mehr als 4 Jahren

⁴ Typhusschutzimpfung vor mehr als 10 Jahren

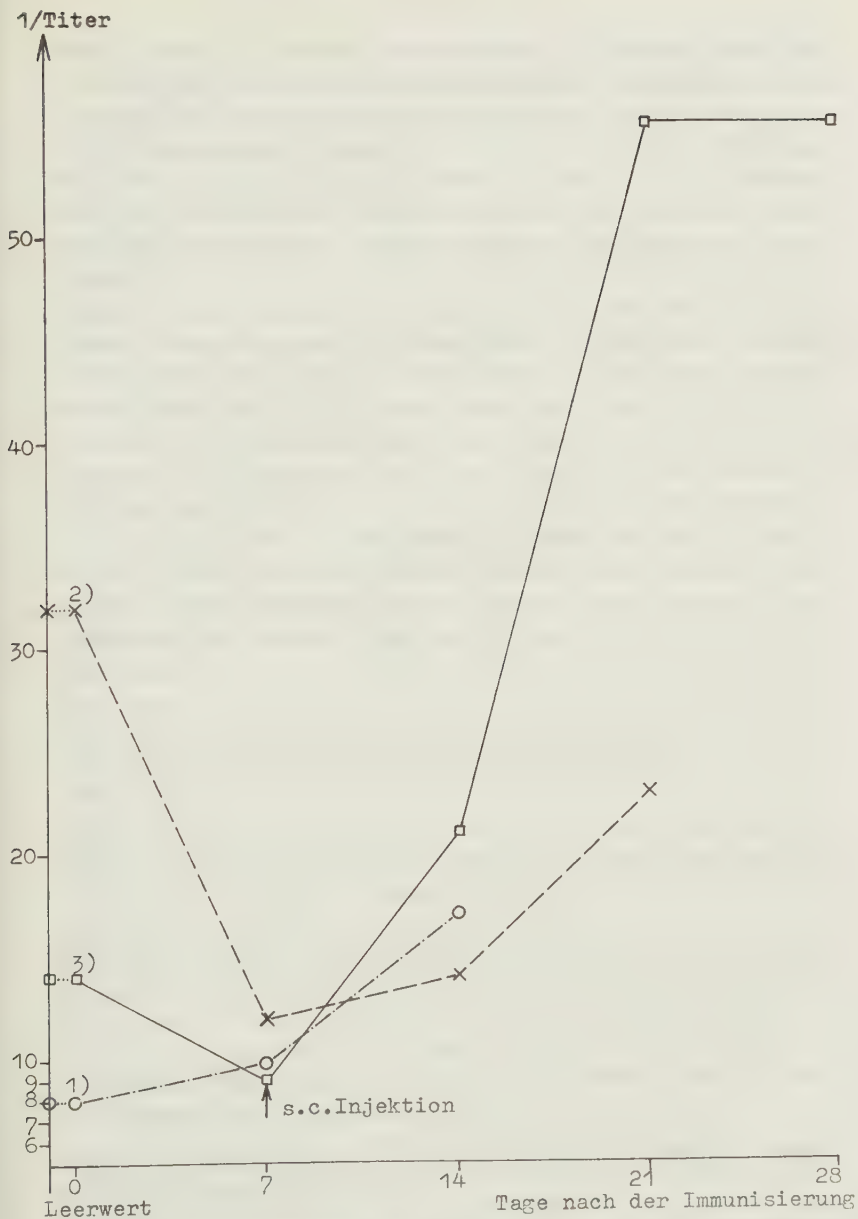


Abb.III: Immunisierung von 22 bis 25 Jahre alten Erwachsenen
 1) oral ○—○ 2) parenteral ×—× 3) komb. □—□

Es findet sich bei allen subkutan geimpften Personen ein kurzdauernder Abfall des initialen Titers nach der Injektion. Wie aus der zugehörigen Kurve 2) in Abbildung III hervorgeht, steigt der Antikörpergehalt zwar wieder an, erreicht aber die Ausgangswerte nicht. Bei keiner der Personen, die mit TAB-Vaccine behandelt worden waren, zeigte sich eine deutliche Antikörperbildung auf den antigenen Reiz hin.

Die letzten 5 Jugendlichen wurden kombiniert nach beiden Methoden immunisiert. Zwei von ihnen antworteten mit einem kräftigen Titeranstieg, in einem Fall von 1:8 auf 1:512 nach vier Wochen, also um 5 Stufen, im anderen Fall um drei Stufen von 1:8 auf 1:64. Der starke Anstieg trat in beiden Fällen erst nach der subkutanen Injektion auf. Die erste Blutprobe eine Woche nach der oralen Immunisierung und unmittelbar vor der zweiten Impfung hatte den gleichen beziehungsweise einen niedrigeren Agglutiningehalt im Vergleich zum Leerserum. Die Person, die den stärksten Titeranstieg verzeichnete, gab anamnestisch eine Typhusschutzimpfung vor mehr als 10 Jahren an. Ob eine anamnestische Reaktion nach so langer Zeit möglich ist, erscheint fraglich.

Die übrigen drei Probanden dieser Gruppe zeigten nur Schwankungen im Hämagglutiningehalt des Serums.

Wenn man dazu Kurve 3) in Abbildung III betrachtet, sieht man eindeutig den Erfolg der Kombinationsimpfung gegenüber den beiden anderen Methoden. Bei den 5 Versuchspersonen ergab sich ein mittlerer Titeranstieg um zwei Stufen. Das darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß nur zwei von 5 Erwachsenen ein positives Ergebnis im Sinne einer O-Antikörperproduktion lieferten.

Für die Impfreaktionen bei den Erwachsenen gilt praktisch dasselbe wie für die Kinder. Die Typhoral Dragees wurden gut vertragen und verursachten keine Nebenwirkungen. Die parenterale und die kombinierte Impfung unterschieden sich nicht in ihren Reaktionen. Der TAB-Impfstoff scheint in beiden Fällen für die Nebenwirkungen verantwortlich zu

sein. Am ersten Tag nach der subkutanen Injektion trat an der Impfstelle eine im Durchmesser etwa 5 Zentimeter große schmerzhaftige Schwellung mit leichter zentraler Rötung auf. Im gleichen Bereich war eine derbe Infiltration tastbar. Die Schwellung verschwand im Verlauf von 10 bis 14 Tagen. Die Infiltration war dagegen, wenn auch nur gering, meist noch nach 6 Wochen als derbes Knötchen tastbar. Regionale Lymphknotenschwellungen wurden nicht beobachtet. Eine der 10 subkutan geimpften Versuchspersonen zeigte ein erheblich reduziertes Allgemeinbefinden und litt unter Mattigkeit und Krankheitsgefühl. Diese Person hatte auch für zwei Tage Temperatur von $38,5^{\circ}$ C. Leichtes Fieber trat noch bei einem anderen Probanden auf. Bei allen übrigen bestanden die subjektiven Allgemeinbeschwerden in einem geringfügigen Mattigkeitsgefühl oder sie fehlten ganz. Diese subjektiven Symptome dauerten nicht länger als drei bis vier Tage. Sowohl lokale wie Allgemeinreaktionen variierten stark. Die Lokalreaktionen waren teilweise erheblich stärker als oben beschrieben. Bei einem Drittel war die Impfstelle so druckschmerzhaft, daß sogar die Kleidung als unangenehm empfunden wurde.

Faßt man die Ergebnisse zusammen, so ergeben sich folgende vier Punkte:

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Erwachsene bilden in der Regel keine meßbaren Antikörpermengen gegen Typhus-O-Antigen nach oraler Typhusschutzimpfung.

Mindestens nach dem 5. Lebensmonat ist die aktive Antikörperbildung nach parenteraler Typhusschutzimpfung möglich.

Bei den Erwachsenen bringt die einmalige subkutane Impfung keinesfalls bessere Ergebnisse als die orale. Gemessen an der Bildung hämagglutinierender Antikörper war hier allein die kombinierte Impfung erfolgreich.

Die orale Methode hatte in allen Fällen die ausgezeichnete Verträglichkeit bewiesen.

DISKUSSION

Diese Arbeiten wurden ausgeführt, um die Kenntnisse auf dem Gebiet der Immunologie des Kindesalters und der oralen Immunisierung zu erweitern und zu vervollständigen. Das besondere Augenmerk war dabei auf die orale Typhusschutzimpfung im Säuglingsalter gerichtet. Die dazu durchgeführten Versuche wurden weder von den Säuglingen im ersten Trimenon noch von den 4 3/4 bis 14 Monate alten Kindern mit einer Bildung hämagglutinierender Antikörper beantwortet.

Für die Beurteilung dieses Ergebnisses ergeben sich zwei grundsätzliche Fragen: erstens nach der Immunkapazität im frühesten Kindesalter, zweitens nach der Wirksamkeit der oralen Immunisierung. Beide Fragen sind im Hinblick auf die vorliegende Arbeit nur schwer zu beantworten, da für diese Entwicklungsperiode überwiegend nur Schriften zur parenteralen Typhusschutzimpfung vorliegen. Orale Versuche wurden fast ausschließlich mit vermehrungsfähigen Viren gemacht, besonders mit dem Poliovirus. Gegen vermehrungsfähige Mikroorganismen wird aber eine gute und dauerhafte Immunität erzielt. Hier soll aber das Schwergewicht auf der Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Antigenen liegen.

Im folgenden werden die oben aufgeworfenen Fragen an Hand der heutigen Kenntnisse beantwortet und mit den vorliegenden Resultaten verglichen. Sodann sollen die Ergebnisse beurteilt werden.

Nach grundsätzlichen Untersuchungen über die immunologische Reifung des neugeborenen Menschen muß festgestellt werden, daß der Säugling durchaus fähig ist, auf einen antigenen Reiz hin mit einer spezifischen Immunantwort zu reagieren.

Übereinstimmend und überzeugend konnten HITZIG (25, 26, 27, 28), OSBORN (43), DE MURALT (38, 39, 40), VIVELL (68), KARTE (35), DIETEL (8), HAWORTH (22) und FULGINITI (16) zeigen, daß bereits in den ersten Lebenswochen die eigene Synthese von Immunglobulinen aller drei Fraktionen, IgA, IgM, IgG

einsetzt. Es handelt sich dabei um Untersuchungen mit empfindlichsten Methoden der Immunelektrophorese und Ultrazentrifugation.

Die serologischen Ergebnisse werden im Prinzip von den morphologischen Studien auf diesem Gebiet bestätigt. Teilweise bestehen hier aber erhebliche Differenzen über den Zeitpunkt der Immunogenese. VAN FURTH (17) konnte im Immuneffloreszenzbild des fötalen Milzgewebes große und mittelgroße Lymphocyten und Plasmazellen mit IgG oder IgM-Gehalt neben Blutlymphocyten mit IgA zeigen. SILVERSTEIN (62) fand bei kongenital syphilitischen Totgeborenen ein festes Muster von reifen Plasmazellen. SMITH (63, 66) und BRIDGES (5) beobachteten an Lymphknoten und Knochenmarkspräparaten das Auftreten von Plasmazellen erst in der vierten bis 6. postnatalen Woche. MURALT (39, 40) konnte Plasmazellen sogar erst parallel mit dem Gammaglobulinanstieg im zweiten Lebensmonat nachweisen.

So wertvoll diese Ergebnisse sind, denn an der Tatsache der Reaktionsfähigkeit des Neugeborenen lassen sie keinen Zweifel, sagen sie dennoch nichts über das Verhalten nach Infektionen und Impfungen aus. Darüber können nur klinische und experimentelle Erfahrungen Auskunft geben.

Schutzimpfungen im Säuglingsalter sind mit wechselndem Erfolg durchgeführt worden. Gegen einige Krankheitserreger konnte fast immer erfolgreich geimpft werden, gegen andere nicht. Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, ob es am Impfstoff oder der Technik liegt, ist nicht endgültig zu entscheiden. Es muß auf jeden Fall scharf zwischen echten Impfinfektionen und Impfungen mit nichtvermehrungsfähigen Antigenen getrennt werden.

Im folgenden werden die aus dem Schrifttum vorliegenden Ergebnisse zu Typhusschutzimpfung im frühesten Kindesalter zusammengefaßt. Die klinischen Beobachtungen werden, obgleich es sich um echte Infektionen handelt, aus Interesse an der Frage der immunologischen Reifung mit angeführt.

Die Übersicht berücksichtigt nur Untersuchungen an Menschen, da Tierversuche nicht ohne weiteres übertragbar sind.

FRANKENSTEIN (20) injizierte 20 Säuglingen in den ersten Wochen nach der Geburt Typhusimpfstoff. Das Ergebnis fiel negativ aus: nur bei drei Kindern stellte er drei Wochen später Typhusagglutinine im Blut fest. HALBER und Mitarbeiter impften 20 Säuglinge im Alter von Null bis 12 Monaten. In zwei Fällen fand sich danach ein Titer von 1:100, in 15 Fällen einer von 1:200 und in drei Fällen einer von 1:400 (21). 1949 impften SCHUBERT und GRÜNBERG im Zusammenhang mit ihren Arbeiten über die transplazentare Übertragung von Immunkörpern drei Neugeborene. Es erschienen keine Antikörper im Blut (58). Ähnlich unbefriedigende Ergebnisse erzielten PETERSON und CHRISTIE. Sie arbeiteten mit einem Impfstoffkomplex, der einen Typhusanteil enthielt. Die Agglutinititer waren völlig regellos und nicht verwertbar (48). DE MURALT und GUGLER behandelten zwei Kinder agammaglobulinämischer Mütter am 6. Lebenstag mit TAB-Impfstoff. Im dritten Monat gelang es ihnen erstmals, Antikörper gegen die Salmonellenantigene O und H nachzuweisen (38).

Eine sehr umfangreiche Studie liegt von BRIDGES und Mitarbeitern vor. Sie injizierten einem Kind, dessen Mutter an erworbener Agammaglobulinämie litt, während der ersten beiden Lebensmonate seit dem zweiten Tag wöchentlich intra- und subkutan TAB-Impfstoff. Danach wurde bis zum Alter von 12 Monaten monatlich einmal geimpft. Am 67. postnatalen Tag waren die Gammaglobuline erstmalig mit der normalen Elektrophorese nachweisbar. Gleichzeitig zeigten sich mit der Widaltechnik Antikörper gegen Typhus-H-Antigen. Mit drei Monaten zirkulierten H, O und B-Agglutinine im Blut. Der O-Agglutinititer betrug nach drei Monaten 1:160, nach 14 Monaten 1:1280 (5).

FINK fand bei einem Viertel bis einem Drittel der gegen Typhus und Paratyphus geimpften Neugeborenen Typhus-O-Agglutinine. Die Titer waren regelmäßig niedrig (12, 14). LODINOVA applizierte Neugeborenen und Säuglingen im ersten

Lebensjahr das Lipopolysaccharid von *Salmonella typhi* in kleinen Mengen und prüfte einige Faktoren der Immunität. Es zeigte sich bei den Kindern im Alter von drei bis 12 Monaten eine Erhöhung der Leukozytenzahl, der Leukergie und des Properdinspiegels. Bei Neugeborenen änderten sich diese Faktoren nicht (36).

Die neuesten Arbeiten haben SMITH und EITZMAN veröffentlicht. SMITH impfte 150 Früh- und Reifgeborene intradermal gegen Typhus. Er erhielt von den Kindern, die keine präexistenten Antikörper hatten, folgende Ergebnisse: nach 14 Tagen wiesen 46 von 58 einen H-Antikörpertiter von 1:80 bis 1:5120 auf, dagegen nur eins von 58 einen O-Agglutinintiter von 1:5 (63, 65). Die Kinder waren zum Versuchszeitpunkt Null bis 31 Tage alt. Weitere Versuchsreihen bestätigten diese Ergebnisse. 52 von 64 Kindern, ungefähr 80%, bildeten H-Agglutinine nach 14 Tagen, aber nur zwei von 64 O-Agglutinine mit einem Titer von 1:10. Gruppen von mehrmals geimpften Säuglingen bildeten bis zu 10% der Fälle O-Antikörper. Die Mengen waren aber gering im Verhältnis zu reifen Individuen. Die vergleichsweise Impfung von älteren Kindern und Erwachsenen ergab, daß die H-Antikörperbildung mit fortschreitendem Alter regelmäßiger aber keinesfalls besser wird, daß aber die O-Agglutinine bei fast allen reifen Personen 14 Tage nach der Impfung bis zu einer Verdünnung von 1:160 auftraten (64, 66). Die Autoren vermuten, daß Kinder vom Alter von zwei bis 9 Monaten an fähig sind, Antikörper gegen das somatische Typhusantigen zu bilden.

Zum Schluß sollen noch die klinischen Mitteilungen erwähnt werden. SEITZ prüfte die Antikörperbildung gegen Ende einer *S. typhi* murium - Hausepidemie. Unter 7 Widal-positiven Kindern waren drei Säuglinge (61).

MC KHANN veröffentlichte folgenden Fall. Drei Wochen vor der Geburt erkrankte eine Mutter an Typhus. Die Widalreaktion war mit 1:2560 positiv. Das Blut des Frühgeborenen wies keine Antikörper auf. Einen Monat nach der Geburt wurde das Serum des Kindes 1:20480 positiv (37). HILLENBERG beobachtete bei Säuglingen, die an Typhus abdominalis erkrankt

waren, Titer zwischen 1:400 und 1:800 (24). HODES berichtete 1966 von einem Neugeborenen, das unter oder kurz vor der Geburt mit S. St. paul infiziert wurde. Das Kind entwickelte nach vier Wochen hohe H und O-Agglutinintiter gegen S. St. paul. Der Titer gegen das H-Antigen betrug 1:640, gegen das O-Antigen 1:160 (29).

Leider fehlen in einem Teil der Literatur genaue Angaben über die serologischen Methoden. Diese Arbeiten können nur am Rande berücksichtigt werden.

Überblickt man die eben zusammengefaßten Kenntnisse einschließlich der hier vorliegenden Arbeit, so wird deutlich, daß sich Erfolg und Mißerfolg bei der Antikörperbildung gegenüberstehen.

Bemerkenswert ist die Beobachtung von SMITH, daß in den ersten Lebensmonaten keine O-Agglutinine auftreten. Er schließt daraus, daß Kinder in diesem Alter noch nicht fähig sind, derartige Antikörper zu produzieren (66). Auch bei den Versuchen, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit durchgeführt wurden, bildeten Neugeborene und Säuglinge keine Antikörper gegen das somatische Typhusantigen. Insoweit können die Ergebnisse von SMITH und EITZMAN bestätigt werden. Die Aussagekraft diesbezüglich ist jedoch dadurch eingeschränkt, daß die orale Anwendung des Impfstoffes bei älteren Kindern und sogar Erwachsenen keine besseren Resultate lieferte. SEELIGER, FINGER und SCHMIDT, die ebenfalls mit Typhoral arbeiteten, machten die gleiche Erfahrung. Sie gaben 81 erwachsenen Probanden an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils drei Dragées und untersuchten am 9. und 18. Tag nach dem ersten Behandlungstag die Blutproben mit Hilfe der Widalreaktion auf Antikörper gegen Typhus und Paratyphus A und B. In der Regel konnten auch sie keine Serumagglutinine gegen O und H-Antigen der drei Salmonellentypen nachweisen (60).

Die für diese Arbeit vergleichsweise vorgenommene parenterale Impfung wurde von den 4 $\frac{3}{4}$ bis 14 Monate alten Kindern teilweise mit aktiver Antikörperbildung beantwortet. Das

stimmt gut mit den Angaben von SMITH und EITZMAN überein, die den Zeitpunkt für den Beginn der O-Antikörperproduktion zwischen dem zweiten und 9. Lebensmonat vermuten (66).

Bei den Erwachsenen dagegen war auch die Subkutanimpfung nicht erfolgreicher als die orale. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß nur einmal geimpft wurde. Um eine Grundimmunität zu erzielen ist eine zweite Injektion nach vier Wochen erforderlich. Man kann mit Sicherheit annehmen, daß danach ein deutlicher Titeranstieg eingetreten wäre. Die subkutane Nachimpfung wirkte bei ihnen im Sinne einer Boosterung der oralen Vorimmunisierung. Die Boosterreaktion, die bei der kombinierten Impfung auftrat, dokumentiert gut die Wirksamkeit der oralen Methode. Dieses Modell versagte bei den Kindern im Alter von 4 3/4 bis 14 Monaten. Bei ihnen muß das Ausbleiben der Boosterreaktion wahrscheinlich auf die ohnehin niedrigen Titer zurückgeführt werden. Das Kind erreicht aufgrund seines noch in der Entwicklung befindlichen Immunsystems nicht die Werte, die bei Erwachsenen beobachtet werden. Die verstärkende Wirkung der oralen Immunisierung ist hier gleichsam nicht augenscheinlich geworden. Auf die parenterale Impfung der Neugeborenen wurde verzichtet. Den ohnehin kranken Kindern sollte die zusätzliche Belastung, die die parenterale Methode zweifellos darstellt, erspart werden. Es ist deshalb aus den vorliegenden Ergebnissen nicht zu entscheiden, ob das Fehlen der meßbaren O-Antikörperbildung im frühesten Kindesalter Folge der immunologischen Unreife ist oder der oralen Methode angelastet werden muß. Tatsache ist, daß in diesem Alter durch eine aktive Typhusschutzimpfung, sowohl auf dem oralen als auch auf dem parenteralen Weg, praktisch keine Antikörperbildung zu erzielen ist. SMITH fand unter 64 Kindern nur zwei, die O-Agglutinine bildeten. Auf die Typhoral-Applikation reagierte nur eins von 19 Kindern mit einem Titeranstieg. Die besseren Resultate von BRIDGES und Mitarbeitern (5) und FINK (12, 14) sind wohl darauf zurückzuführen, daß mehrmals geimpft wurde. Das wurde von SMITH und EITZMAN bestätigt (66).

Aus diesen Ergebnissen folgt, daß die Antikörperbildung gegen Typhus-O-Antigen im Neugeborenenalter zwar möglich, wohl aber die Ausnahme ist. Dafür sprechen auch die Fälle von Salmonelleninfektionen bei Säuglingen, die oben zusammengefaßt sind. Es finden sich neben hohen H-Antikörpertitern immer recht beachtliche O-Titer gegen Salmonellen. Diese Infektionen sind streng genommen nur mit der Impfinfektion vergleichbar. Bei den Typhusschutzimpfungen handelt es sich dagegen immer um die Immunisierung mit nicht-vermehrungsfähigen Antigenen. Zumindest ist aus den klinischen Erfahrungen ersichtlich, daß die Möglichkeit einer Antwort auf O-Antigene besteht. Möglicherweise hängt es allein von der Stärke des Antigenreizes ab, ob die Antikörperbildung stimuliert wird oder nicht.

Die zweite wesentliche Frage, die bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden muß, betrifft die Wirksamkeit der oralen Immunisierung. Wenn man die Resultate unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, zeigt sich, daß sie nicht so negativ bewertet werden dürfen, wie es bisher den Anschein hatte.

Aus der Literatur ist bekannt, daß die orale Immunisierung nicht so regelmäßig Antikörper hervorbringt und auch nicht in so hohen Titern wie die parenterale Methode (7, 9, 32, 51, 52, 60, 69). Manche Autoren sprechen dieser Methode überhaupt die Fähigkeit ab, die Bildung humoraler Antikörper anzuregen (49). Erklärt wird das mit der Vorstellung einer lokalen Darmimmunität. Durch die orale Impfung, die den Weg der Typhusinfektion in der Art der "stillen Feiung" nachahmt, wird dem Erreger im Fall der Infektion bereits an der Eintrittspforte eine Barriere entgegengestellt. Wenngleich die Trennung der Allgemeinimmunität in eine lokale und humorale nicht möglich ist, scheint der Antikörperbildung bei der oralen Typhusimpfung keine entscheidende Rolle zuzukommen (31, 32). Auch im Tierversuch versagt der serologische Antikörpernachweis oft (11). Der Impfschutz konnte aber eindeutig über den Belastungsversuch bewiesen

werden (47, 51). Ähnliche Aussagekraft haben beim Menschen nur die Feldversuche. Gerade zur Typhusschutzimpfung sind viele durchgeführt worden. RAETTIG hat die Ergebnisse daraus zusammengefaßt und die Wirksamkeit der oralen Impfung nachgewiesen (50, 52).

Bei den Versuchen zur oralen Immunisierung, die im Rahmen dieser Arbeit an Säuglingen, Kleinkindern und Erwachsenen durchgeführt wurden, fand sich keine deutliche Antikörperbildung gegen Typhus-O-Antigen, weder bei den Kindern noch bei den immunologisch reifen Erwachsenen. Dennoch ist nach den eben dargestellten Kenntnissen über die orale Immunisierung mit einem Impfschutz zu rechnen. Bekräftigt wird diese Annahme dadurch, daß nach Kombinationsimpfung bei den Erwachsenen eine Boosterreaktion auftrat. Sie zeigt, daß die orale Impfung zwar primär nicht zur Antikörperbildung führt, möglicherweise aber die Fähigkeit zur Antikörperproduktion bei einer Wiederimpfung oder Infektion erhöht. In diesem Zusammenhang müssen noch folgende jüngste Mitteilungen erwähnt werden. In Tierexperimenten stellte sich heraus, daß nach oraler Antigengabe die Tiere trotz niedriger Antikörperwerte sehr gut geschützt waren und daß Antikörperanstiege erst nach einer Infektion sprunghaft einsetzten (56, 57).

Aus allen eben diskutierten Gesichtspunkten wird deutlich, mit welcher Unsicherheit man heute noch dem Problem der Immunität gegenübersteht. Es gibt bisher keinen ausreichend genauen Maßstab für die Immunität und damit auch nicht für den Erfolg oder Mißerfolg einer aktiven Schutzimpfung. Dieser Tatsache muß bei der Beurteilung aller Arbeiten und ihrer Ergebnisse Rechnung getragen werden. Demzufolge kann man aus den Resultaten der hier durchgeführten Versuche lediglich sagen, daß die orale Immunisierung weder bei den Neugeborenen und Säuglingen noch bei den Erwachsenen eine aktive Antikörperbildung gegen Salmonella-O-Antigen veranlaßte. Eine Immunität wird bei vorliegenden Antikörpern zwar angenommen, ist aber nicht immer vorhanden. So lassen sich zum Beispiel auch für das Auftreten von Agglutininen bei

bei Typhuserkrankungen keine Gesetzmäßigkeiten erkennen. Es gibt Fälle, in denen der Immunkörper auch bei günstigem Verlauf gar nicht festzustellen ist (1). "Personen mit hohen Titern können klinisch alle Zeichen einer daniederliegenden Abwehrkraft bieten, während andere mit niedrigen Titern die Krankheit überstehen und eine dauerhafte Immunität erwerben" (70). Die Immunität kann bestehen bleiben, auch wenn die Antikörper wieder aus dem Blut verschwunden sind (23). Daraus folgt für den speziellen Fall der oralen Typhusschutzimpfung, für die schon ohnehin eine Diskrepanz zwischen wahren Impfschutz und serologisch meßbarem Titer besteht, daß trotz des unbefriedigenden Ausfalls des serologischen Tests mit einer Schutzwirkung im Sinne der lokalen Darmimmunität gerechnet werden darf. Das gilt ebenso für die Neugeborenen, die, wie oben beschrieben wurde, qualitativ zu den gleichen Immunreaktionen befähigt sind und sich nur quantitativ von reifen Individuen unterscheiden.

In diesem Zusammenhang muß noch auf den Unterschied zwischen erreichbaren O- und H-Agglutinintitern eingegangen werden. Bekannterweise können nach Impfungen gegen Typhus O- und H-Agglutinine im Serum erscheinen, je nach Antigengehalt des Impfstoffes. H-Agglutinine sind meist in einem höheren Titer vorhanden und bleiben im allgemeinen länger bestehen (7, 13, 14, 18, 33, 34, 46, 58). Außerdem unterliegen sie leichter einem unspezifischen Reiz als O-Antikörper. SEDLAK und RISCHE sehen in den O- und Vi-Antigenen die Exponenten für die Entstehung der Immunität im Organismus (59). KAROLCEK spricht ihnen eine entscheidende Rolle für den ansteigenden Wert der bakteriziden Aktivität des Serums zu (33, 34). Dem H-Antigen scheint bei der Immunisierung keine wesentliche Bedeutung zuzukommen (20, 30). Warum dann aber die O-Antikörper seltener und mengenmäßig weniger gebildet werden ist nicht ohne weiteres einzusehen. Es ist durchaus denkbar, daß mit empfindlicheren Methoden ein häufigeres Auftreten gezeigt werden kann. Bevor die Forschungen auf diesem Gebiet nicht abgeschlossen sind, darf nichts Endgültiges über die Antikörperbildung oder gar die Immunität ausgesagt werden.

Es muß jetzt noch auf die präexistenten Antikörper gegen das Typhus-O-Antigen eingegangen werden, die bei einem Teil der Kinder und der Mehrzahl der Erwachsenen vorlagen. Den Neugeborenen waren sie sehr wahrscheinlich transplazentar von der Mutter übertragen worden. Im Laufe der Untersuchungen verschwanden sie durch physiologischen Abbau. Eine Übertragung von Typhus-O-Agglutininen wurde im Gegensatz zu den H-Antikörpern nur sehr selten beobachtet (14, 63, 66, 67). Sie ist aber möglich. NETER konnte mit empfindlichen Methoden den Übertritt von Mutter auf Kind häufiger zeigen (41). Die präexistenten Antikörper bei den älteren Individuen müssen auf einen inapparenten Antigenkontakt zurückgeführt werden.

Bedeutung hat das Vorliegen präexistenter Antikörper nur für die Neugeborenen. Die mütterlichen Antikörper können unter Umständen den Ausfall der kindlichen Immunantwort beeinflussen. Es handelt sich dabei immer um eine Hemmung (12, 14, 19, 44, 66). Dieser Effekt ist umso stärker, je höher der mütterliche Antikörpertiter im kindlichen Blut ist und je geringer die Antigenität des Impfstoffs ist. Manche Autoren konnten keine Interferenz von passiv übertragenen Antikörpern und aktiver Produktion feststellen (10). Inwieweit die mütterlichen Antikörper die orale Immunisierung gegen Typhus beeinflußt haben, kann nicht beurteilt werden. Immerhin lohnt es sich, diesen Gesichtspunkt im Hinblick auf spätere Untersuchungsergebnisse im Auge zu behalten.

Zum Schluß soll noch ein Punkt erörtert werden, dem im Zusammenhang mit der Immunisierung im Säuglingsalter große Beachtung geschenkt werden muß. Er betrifft die Impfreaktion. Nur dann, wenn bei einer Immunisierung Impferfolg, Nebenwirkungen und Impfrisiko in einem vernünftigen Verhältnis zueinander stehen, kann die Impfung wirklich empfohlen werden.

Die orale Immunisierung gegen Typhus besitzt gegenüber der parenteralen Methode den Vorteil, daß keine Impfkomplication und keine Impfprovokation auftreten. Das ist gerade in letzter Zeit von RAETTIG nachgewiesen und ausdrücklich betont

worden (52, 53, 54, 55). Kontraindikationen sind bisher für die orale Methode noch nicht beschrieben worden. Der Vorzug der ausgezeichneten Verträglichkeit der oralen Impfung konnte durch die Versuche mit Typhoral, die für diese Arbeit durchgeführt wurden, für das Erwachsenenalter bestätigt werden. Darüber hinaus zeigte es sich, daß im frühesten Kindesalter keine anderen Reaktionen zu erwarten sind. Neugeborene und Säuglinge vertrugen die Impfung ohne irgendein Zeichen der Gesundheitsbeeinträchtigung.

Die parenterale Typhusschutzimpfung führte dagegen bei allen Versuchspersonen, gleich welchen Alters, zu teilweise erheblichen Reaktionen lokaler und allgemeiner Art. Sie wurden in den Ergebnissen ausführlich geschildert.

In anderen Arbeiten zur parenteralen Typhusschutzimpfung bei Kindern finden sich nur selten Angaben über Impfreaktionen. Sie dürften aber etwa denen entsprechen, die hier beschrieben sind. Es sollen an dieser Stelle auch die Fälle in Erinnerung gerufen werden, die von toxischen Gefäßschädigungen mit tödlichem Ausgang berichten. Die Kinder, welche eine verzögerte Reifung der Immunglobuline aufwiesen, waren mit Salmonellenendotoxinen, beziehungsweise Salk-Impfstoff behandelt worden (39).

Aus allen Punkten, die hier eben diskutiert worden sind, ergeben sich folgende Konsequenzen.

Ogleich die Typhuserkrankung im Kleinkindesalter bei uns selten ist und meist auch ohne Chemotherapie leichter als beim Erwachsenen verläuft, sollten dennoch bei gegebener Indikation bereits Säuglinge gegen Typhus geimpft werden. Durch die Impfung dürfte gleichzeitig die Entwicklung der allgemeinen kindlichen Abwehrkraft beschleunigt werden. Es sollte dabei unbedingt der oralen Immunisierung aufgrund ihrer ausgezeichneten Verträglichkeit der Vorzug gegeben werden. Für die Zukunft ist es wünschenswert, daß einzelne Fragen im Hinblick auf dieses Thema weiter aufgeklärt werden. Impfungen und Impfstoffe müssen noch wirksamer gemacht werden, um die mögliche immunologische Reaktion, in diesem Fall die Antikörperbildung, auch zu erhalten. Darüber hinaus ist nötig, einen sicheren Parameter für die Immunität zu finden.

ZUSAMMENFASSUNG

19 Früh- und Reifgeborene wurden während der ersten beiden Lebensmonate mit Typhoral immunisiert. Nur ein Kind zeigte nach der Impfung einen Antikörperanstieg gegen Salmonella-O-Antigen. 15 ältere Kinder im Alter von 4 3/4 bis 14 Monaten und 19 Erwachsene wurden teils oral, teils parenteral, teils kombiniert oral + parenteral geimpft. Die orale Immunisierung allein wurde in keinem Fall serologisch beantwortet. Die älteren Kinder bildeten nach parenteraler und kombinierter Impfung teilweise O-Antikörper gegen Typhus. Ein Unterschied zwischen beiden Methoden ließ sich nicht feststellen. Bei den jugendlichen Erwachsenen war die kombinierte Immunisierung serologisch erfolgreich.

Berücksichtigt man, daß die verschiedenen Antigene in unterschiedlichem Maß die Antikörperproduktion stimulieren und daß die orale Typhusschutzimpfung auch bei Erwachsenen nur unregelmäßig niedrige Titer hervorbringt, wohl aber in Feldversuchen erfolgreich zu schützen vermochte, ist es gerechtfertigt, den unbefriedigenden serologischen Ausfall nicht überzubewerten.

Die orale Methode ist durchaus empfehlenswert bei der Schutzimpfung von Säuglingen und Kleinkindern gegen Typhus, besonders weil sie ausgezeichnet verträglich ist. Das ist in diesem Lebensalter von größter Wichtigkeit.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALSTAEDT: "Zur Typhusimmunität" Berl.klin.Wschr. 1915 I 681-683
2. BALLOWITZ, L.: "Infektionsabwehr" in: H.Wiesener: "Einführung in die Entwicklungsphysiologie des Kindes" Berlin - Göttingen - Heidelberg (1964)
3. BEHRINGWERKE AG: Angabe der -
4. BEHRINGWERKE AG: persönliche Mitteilung der - (1966)
5. BRIDGES, R.A., R.M.CONDIE, S.J.ZAK, R.A.GOOD: "The Morphologic Basis of Antibody Formation Development during the Neonatal Period" J.Lab.Clin.Med. 53,331 (1959)
6. BRODHAGE, H.: "Harnstoffextrakte aus gramnegativen Bakterien in der indirekten Hämagglutinationshemmungsreaktion" Z.Hyg. 148,94 (1961)
7. DENNIS, E.W., D.A.BERBERIAN: "A Study of the Production of Somatic and Flagellar Agglutinins in Response to Antityphoid-Paratyphoid Inoculation" Am.J.Hyg. 20,469 (1934)
8. DIETEL, V., D.LOHMANN: "Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen" Z.Kinderheilk. 84,560 (1960)
9. DOWNS, C.M., G.C.BAND: "Occurrence of O- and H-Agglutinins Following Subcutaneous and Oral Administration of Typhoid Vaccine" Am.J.Publ.Health 1937, 889
10. EICHENWALD, H.F., O.KOTSEVALOV: "Immunologic Responses of Premature and Full-Term Infants to Infection with Certain Viruses" Pediatrics 25,829 (1960)
11. ENGELHARDT, H.: "Experimentelle Beiträge zur oralen Typhusimmunisierung" Z.Immunitätsforsch. 121,437 (1961)
12. FINK, C.W., J.LO SPALLUTO, W.MILLER, B.DORWARD: "The Sequences of Gamma-Globulin Formation in Immunized Premature Infants: Macroglobulin (19S) Antibody Formation Followed by 7S Antibody" Am.J.Dis.Child. 102,460 (1961)
13. FINK, C.W. et al.: "The Formation of Macroglobulin Antibodies. I.Studies on Adult Humans" J.Clin.Invest. 41,1415 (1962)

14. FINK, C.W. et al.: "The Formation of Macroglobulin Antibodies. II. Studies on Neonatal Infants and Older Children" J.Clin.Invest. 41,1422 (1962)
15. FRANKENSTEIN, C.: "Zur Frage der aktiven Immunisierung im Säuglingsalter unter besonderer Berücksichtigung der Vaccinebehandlung der Furunkulose" Z.Kinderheilk. 25, 12 (1920)
16. FULGINITI, V.A., O.F.SIEBER, H.N.CLAMAN, D.MERRILL: "Serum Immunglobulin Measurement during the First Year of Life and in Immunglobulin Deficiency States" J.Pediatrics 68,723 (1966)
17. FURTH, R.van, H.R.E.SCHUTT, W.HIJMANS: "The Immunological Development of the Human Fetus" J.Exp.Med. 122, 1173 (1965)
18. GRASSET, E., W.LEWIN: "The Production and Persistence of O- and H-Agglutinins and Complement Fixing Bodies in Persons Inoculated with Typhoid Endotoxoid Vaccine" Zbl.Bakt. I.Ref. 123,421 (1936)
19. GREENBERG, L., D.S.FLEMING: "The Effect of Inherited Antibodies on the Active Immunization of Infants" J.Pediatrics 36,143 (1950)
20. GÜNTHER, O.: "Die Entwicklung der Immunität" Dtsch.Med. Wschr. 89,2449 (1964)
21. HALBER, W., H.HIRSZFELD, M.MAYZNER: "Beiträge zur Konstitutionsserologie. II.Mitteilung: Untersuchungen über die Antikörperentstehung bei Menschen im Zusammenhang mit dem Alter" Z.Immunitätsforsch. 53,391 (1927)
22. HAWORTH, J.C., M.MORRIS, L.DILLING: "A Study of the Immunglobulins in Premature Infants" Arch.Dis.Childh. 40,243 (1965)
23. HENNEBERG, G.: "Aktive Schutzimpfungen" Internist 7,57 (1966)
24. HILLENBERG, S.: "Der Typhus abdominalis im Säuglingsalter" Z.ges.Inn.Med. 2,301 (1947)

25. HITZIG, W.H.: "Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline" *Helv.Paediat.Acta* 12,596 (1957)
26. HITZIG, W.H.: "Über die transplacentare Übertragung von Antikörpern" *Schweiz.Med.Wschr.* 89,1249 (1959)
27. HITZIG, W.H.: "Immunität und Geburt" *Schweiz.Med.Wschr.* 91, 1093 (1961)
28. HITZIG, W.H.: "Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling" *Helv.Paediat.Acta* 16,46 (1961)
29. HODES, H.L. et al.: "Production of O and H Agglutinins by a Newborn Infant Infected with Salmonella St. Paul" *J.Pediatrics* 68,780 (1966)
30. JANDL, G.: "Typhus-Antigene und Typhus-Schutzimpfung" *Arb.Ehrlich Institut* 61,56 (1964)
31. JANDL, G.: "Probleme des Immunmechanismus bei der oralen Typhus-Immunisierung" *Zbl.Bakt. I.Orig.* 198,179 (1965)
32. JANDL, G.: "Experimentelle Untersuchungen zum Mechanismus der oralen Typhus-Immunisierung" *Z.Hyg.Infektionskrankh.* 151,34 (1965)
33. KAROLCEK, J. et al.: "Immun Reactions in Human Beings Vaccinated with Typhoid C, Vi, and O+Vi+H Vaccines, with Special References to the Specific Bactericidal Activity of the Serum" *J.Hyg.Epidem.(Praha)* 8,177 (1964)
34. KAROLCEK, J. et al.: "Allgemeine Immunitätsreaktionen bei Menschen nach oraler Anwendung von einem Typhus-Enterioimpfstoff" *Zbl.Bakt. I.Orig.* 197, 224 (1965)
35. KARTE, H.: "Immunelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen" *Mtschr,Kinderheilk.* 107,108 (1959)
36. LODINOVA, R.: "Einfluß eines Bakterienpolysaccharids auf einige Faktoren der Immunität bei Säuglingen im ersten Lebensjahr" *Z.Kinderheilk.* 87,18 (1962)
37. MC KHANN, C.F., L.KAPNICK: "Immunity and Susceptibility to Disease in Early Infancy" *J.Pediatrics* 13,907 (1938)

38. MURALT, G.de, E.GUGLER: "Die Reifung der Immunglobuline"
Helv.Med.Acta 26,410 (1959)
39. MURALT, G.de: "La maturation de L'immunité humorale
chez l'homme." Helv.Med.Acta, Suppl.42 zu vol.29 (1962)
40. MURALT, G.de: "Immunological Maturation of Human Being"
Pediat.Pol. 40,459(1965)
41. NETER, E.: "Detection of Incomplete Enterobacterial
Antibodies in Cord Blood by Means of Antiglobulin Hem-
agglutination Test" Proc.Soc.Exp.Biol. 96,488 (1957)
42. OEHME, J.: "Immunologische Reifungsprobleme" Klin.Wschr.
39,1941 (1961)
43. OSBORN, J.J., J.DANCIS, J.F.JULIA: "Studies of the
Immunology of the Newborn Infant: 1.Age and Antibody
Production" Pediatrics 9,736 (1952)
44. OSBORN, J.J., J.DANCIS, J.F.JULIA: "Studies of the
Immunology of the Newborn Infant: 2.Interference with
Active Immunization by Passive Transplacental Circu-
lating Antibody" Pediatrics 10,328 (1952)
45. OSBORN, J.J., J.DANCIS, H.W.KUNZ: "Studies of the Immuno-
logy of the Newborn Infant: 4.Antibody Formation in the
Premature Infant" Pediatrics 12,151 (1953)
46. PERRY, R.M.: "Comparison of Typhoid O and H Agglutinin
Responses Following Intracutaneous and Subcutaneous
Inoculation of Typhoid, Paratyphoid A and B Vaccine"
Am.J.Hyg. 26,388 (1937)
47. PERSHIN, B.B.: "Effectiveness of Enteral Immunization
against Typhoid Fever with Chemical Vi and O Antigens"
Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii
41,107 (1964) ; Fed.Proc.Transl.Suppl. 24,1079 (1965)
48. PETERSON, J.C., A.CHRISTIE: "Immunization in Young
Infant" Am.J.Dis.Child. 81,524 (1951)
49. PFEIFFER, R., H.LUBINSKI: "Die Wirkung der oralen Immuni-
sierung auf die Bildung humoraler Antikörper" Zbl.Bakt.
I.Orig. 118,152 (1930)

50. RAETTIG, H.: "Typhusimmunität und Schutzimpfung" Jena 1952
51. RAETTIG, H.: "Tierexperimente zur oralen Immunisierung mit inaktiviertem Antigen" Zbl.Bakt. I.Orig. 182,525 (1961)
52. RAETTIG, H.: "Die lokale Immunisierung mit inaktivierten Antigenen gegen bakterielle Darminfektionen (Typhus, Paratyphus, Cholera, Ruhr)" Zbl.Bakt. I.Ref. 183,1 (1962)
53. RAETTIG, H.: "Gedanken zur Schutzimpfung im Katastrophenfall" Der öffentl.Gesundheitsdienst 27,131 (1965)
54. RAETTIG, H.: "Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. XI.Mitteilung: Die provozierte Epidemie in der Synopse der Tierversuche" Zbl.Bakt. I.Orig. 201,253 (1966)
55. RAETTIG, H.: "Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. XII.Mitteilung: Beispiele für provozierte Epidemien aus der allgemeinen Epidemiologie" Zbl.Bakt. I.Orig. 203,326 (1967)
56. RAETTIG, H., A.BUSE: "Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 4.Mitteilung: Serumantikörper der Maus nach spezifischer Impfung gegen SalmonellenEnteritis" Zbl.Bakt. I.Orig. 204,221 (1967)
57. RAETTIG, H., B.LIETZ: "Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 5.Mitteilung: Tierversuche zur Schutzimpfung gegen Dyspepsie-Coli-Infektionen" Zbl.Bakt. I.Orig. 204,543 (1967)
58. SCHUBERT, J., A.GRÜNBERG: "Zur Frage der Übertragung von Immunantikörpern von der Mutter auf das Kind" Schweiz.Med.Wschr. 79,1007 (1949)
59. SEDLAK, J., H.RISCHE: "Enterobacteriaceae-Infektionen, Epidemiologie und Laboratoriumsdiagnostik" Leipzig 1961

60. SEELIGER, H., H.Finger, H.SCHMIDT: "Wird die Widal-Reaktion auf Typhus und Paratyphus durch die orale Aufnahme von größeren Mengen abgetöteter Salmonellen beeinflusst?" Dtsch.Med.Wschr. 92,887 (1967)
61. SEITZ, L.: "Das Krankheitsbild der Enteritis Breslau. Epidemiologische, bakteriologische und klinische Besonderheiten einer Breslau Hausepidemie" Jahrb.Kinderheilk. 145,31 (1935)
62. SILVERSTEIN, A.M.: "Congenital Syphilis and the Timing of Immunogenesis in the Human Fetus" Nature 194,196(1962)
63. SMITH, R.T.: "Response to Active Immunization of Human Infants during the Neonatal Period" in:"Ciba Foundation Symposium of Cellular Aspects of Immunity" ; G.E.W. Wolstenholme & M.o'Connor, London 1960
64. SMITH, R.T. et al.: "Quantitative Differences in the Immune Response of Infants and Adults Receiving Salmonella Vaccines" J.Clin.Invest. 39,1029 (1960)
65. SMITH, R.T.: "Immunity in Infancy" Pediat.Clin.North.Am. 7,269 (1960)
66. SMITH, R.T., D.V.EITZMAN: "The Development of the Immune Response. Characterization of the Response of the Human Infant and Adult to Immunization with Salmonella Vaccines" Pediatrics 33,163 (1964)
67. TIMMERMAN, W.A.: "Zur Frage der Übertragung von Typhus H- und O-Agglutinin von Mutter auf Kind" Z.Immunitätsforsch. 70, 388 (1931)
68. VIVELL, O., T.SICK: "Immunoelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen" Z.Kinderheilk. 84,349 (1960)
69. VLADOIANU, I.R. et al.: "Laboratory Tests on the Effectiveness of Oral Vaccination of Young Children against Typhoid and Paratyphoid A and B" Bull.WHO 32,37 (1965)
70. WUNDT, W.: "Gramnegative sporenlose Stäbchen" in: "Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie"; H.Reploh, H.J. Otte, Stuttgart 1965

Herrn Professor Dr.med. H. RAETTIG danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Frau Professor Dr.med. L. BALLOWITZ danke ich für die Erlaubnis, die Versuche an Säuglingen aus dem Kaiserin-Auguste-Victoria Haus durchführen zu dürfen.

Fräulein A. BUSE danke ich für die sorgfältige Anleitung bei der serologischen Auswertung der Blutproben.

Lebenslauf

Am 11. November 1944 wurde ich, Michael Galanski, als zweites Kind des Augenarztes Dr.med. Walter Galanski und seiner Ehefrau Erika, geborene Grammel, in Steinau/Oder geboren.

1950 kam ich in die erste Grundschule in Berlin-Spandau. Von 1956 bis 1963 besuchte ich das Kant-Gymnasium. Am 19. Februar legte ich dort die Reifeprüfung ab. Seit April des gleichen Jahres studiere ich an der Freien Universität Berlin Medizin, seit 1964 zusätzlich Zahnmedizin. Nach den beiden ersten Semestern legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im Herbst 1965 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, ein Jahr später auch die zahnärztliche Vorprüfung. Im März 1969 beendete ich das Studium der Medizin mit dem Staatsexamen.

